

## 1,4-Benzodiazepine誘導体の合成化学的研究

著者	目黒 寛司
号	96
発行年	1974
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/15426">http://hdl.handle.net/10097/15426</a>

氏 名 ( 本 籍 )                      め                      ぐろ                      かん                      じ  
目                      黒                      寛                      司

学 位 の 種 類                      薬                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      薬                      第                      9                      6                      号

学 位 授 与 年 月 日                      昭 和                      4                      9                      年                      1                      2                      月                      1                      1                      日

学 位 授 与 の 要 件                      学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

学 位 論 文 題 目                      1,4-Benzodiazepine 誘導体の合成  
化学的研究

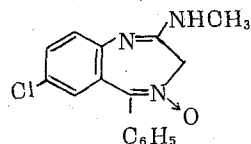
( 主    査 )

論 文 審 査 委 員    教 授    竹    本    常    松    教 授    亀    谷    哲    治

教 授    曳    野                      宏

# 論文内容要旨

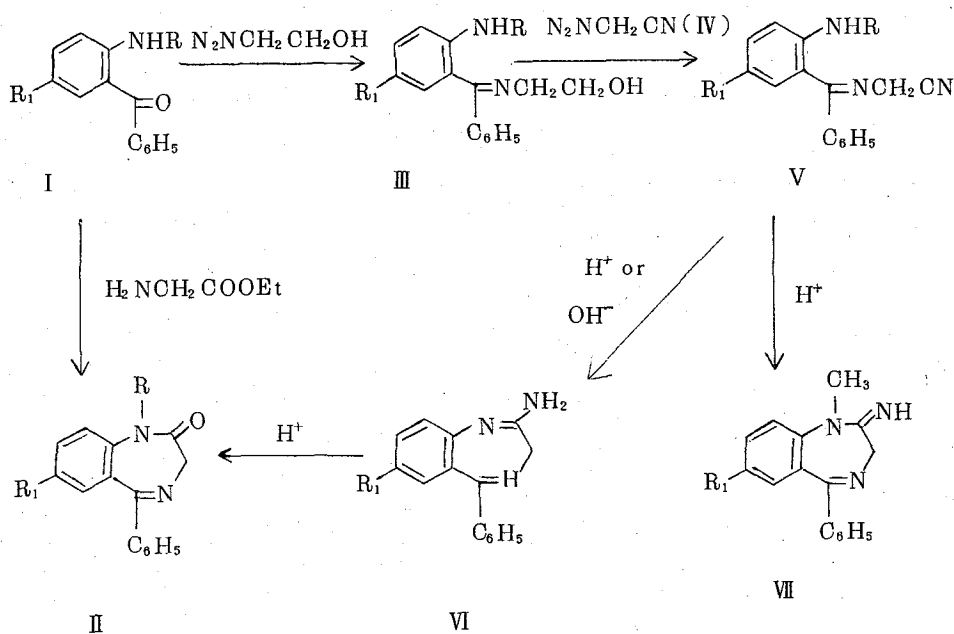
1,4-Benzodiazepine 誘導体は特異な中枢神経系 (CNS) 抑制作用をもつことで知られ、1960年の chlordiazepoxide の発見以来数多くの化合物が合成されている。精神安定剤、催眠剤などの医薬として実用に供されているものもかなりの数にのぼり、現在わが国では6種類が市販されている。著者はこれら既知化合物よりも優れた薬効を有し医薬として価値ある新規化合物の開発を目的として本研究を行い所期の目的を達した。本論文はその経過を論述したものである。



chlordiazepoxide

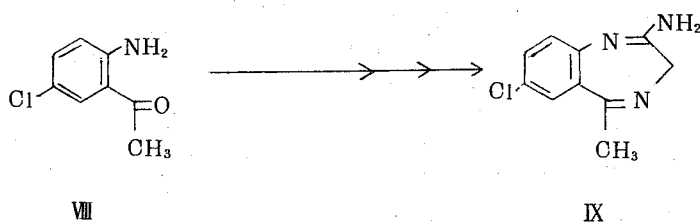
## 第1章 2-Amino-1,4-benzodiazepine 誘導体の新合成法

2-Aminobenzophenone (I) と glycine ester との直接の反応で 1,4-benzodiazepin-2-one (II) とする方法は古くから知られているが、aminoacetonitrile (IV) との反応



例は報告がない。まずこの反応を試みたところIVが加熱に不安定で成功しなかったが、Iをいったん安定なアミン、たとえばethanolamine とのSchiff 塩基(Ⅲ)に導びぎ、これにIVを反応させるとアミン交換反応によりbenzylideneaminoacetonitrile 体(V)が得られた。Vを酸またはアルカリで閉環するとR=Hの場合は2-amino-1,4-benzodiazepine(Ⅵ)が、R=CH<sub>3</sub>の場合は2-imino-1,4-benzodiazepine(Ⅶ)がそれぞれ収率よく合成できた。Vには二種類の幾何異性体(syn, anti)が存在し両者は比較的容易に分離できたのでその構造をUV, IR, NMR 各スペクトルを用いて決定した。また両異性体は酸閉環ではほぼ同様の結果を与えたが、アルカリ閉環ではその閉環速度にかなりの差が認められた。

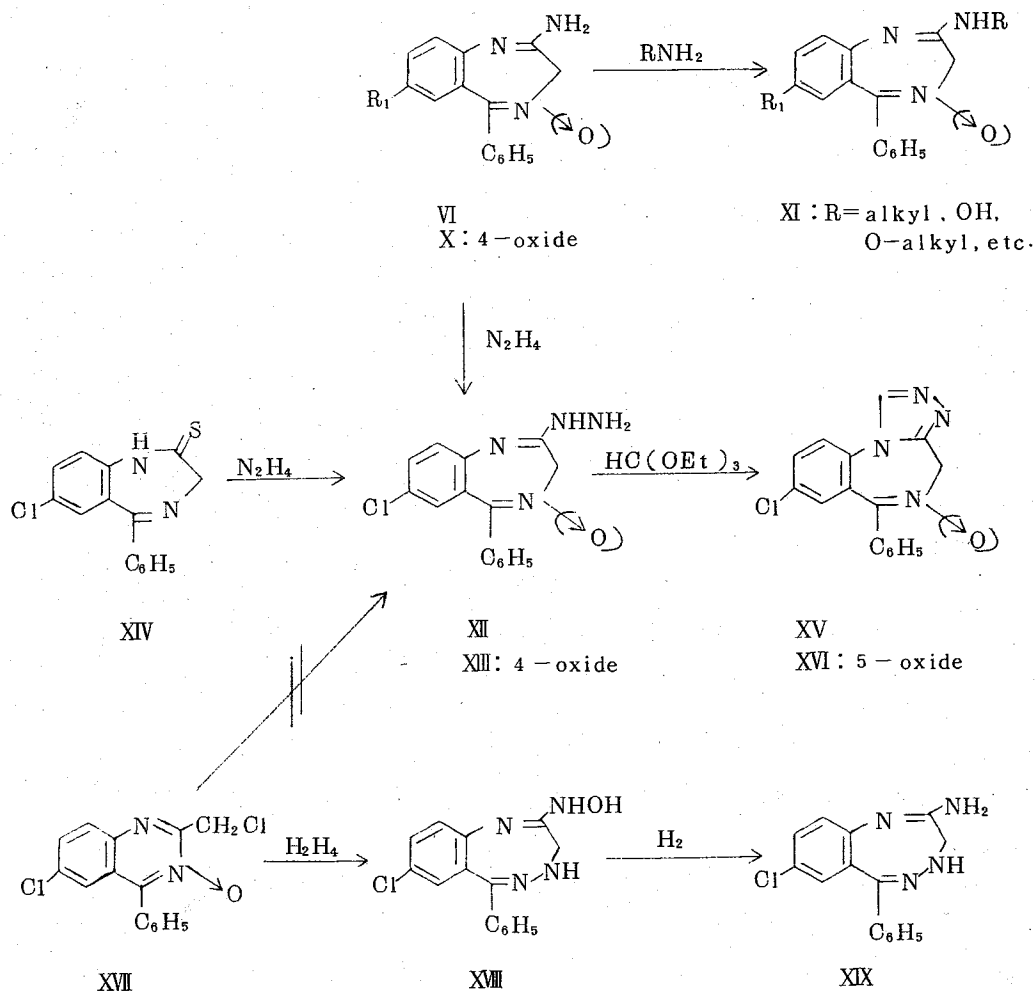
同様の方法で2-amino-5-chloroacetophenone(Ⅷ)から2-amino-7-chloro-5-methyl-3H-1,4-benzodiazepine(Ⅸ)を合成した。



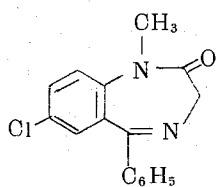
## 第2章 2-Amino-1,4-benzodiazepine 誘導体の2位における置換反応

第1章で得たⅥは酸で容易に2-oxo体(Ⅱ)に変換されることからその2位の高い反応性に着目し、Ⅵおよび既知の4-oxide(X)について一級アミン、ヒドロキシルアミン類による置換反応を試みた。その結果好収率で相当する2-置換体(XI)が得られることがわかったのでヒドラジンをを用いて同じ反応を行い、2-hydrazino 体(XII, XIII)を得た。XIIはまた、2-thio-oxo 体(XIV)とヒドラジンの反応によっても合成できた。

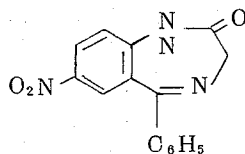
一方Derieg らは2-chloromethylquinazoline 3-oxide(XVII)とヒドラジンを反応させると2-hydrazino-1,4-benzodiazepine 4-oxide(XIII)が得られ、さらにこれを還元することによりXIIを得たと報告しているが、Derieg らの方法で得られるのは7員環化合物(XIII, XII)ではなく8員環すなわち1,4,5-benzotriazocine 誘導体(XVIII, XIX)であることを化学的ならびに理化学的方法により明らかにした。



またXII, XIIIに triethyl orthoformate を反応させると新しい三環性化合物, s-triazolo[4,3-a]-[1,4] benzodiazepine 誘導体 (XV, XVI) が生成し、とくにXVは既知の diazepam, nitrazepam などより強力な CNS 抑制作用を示し、医薬としての実用化の期待がもたれた。



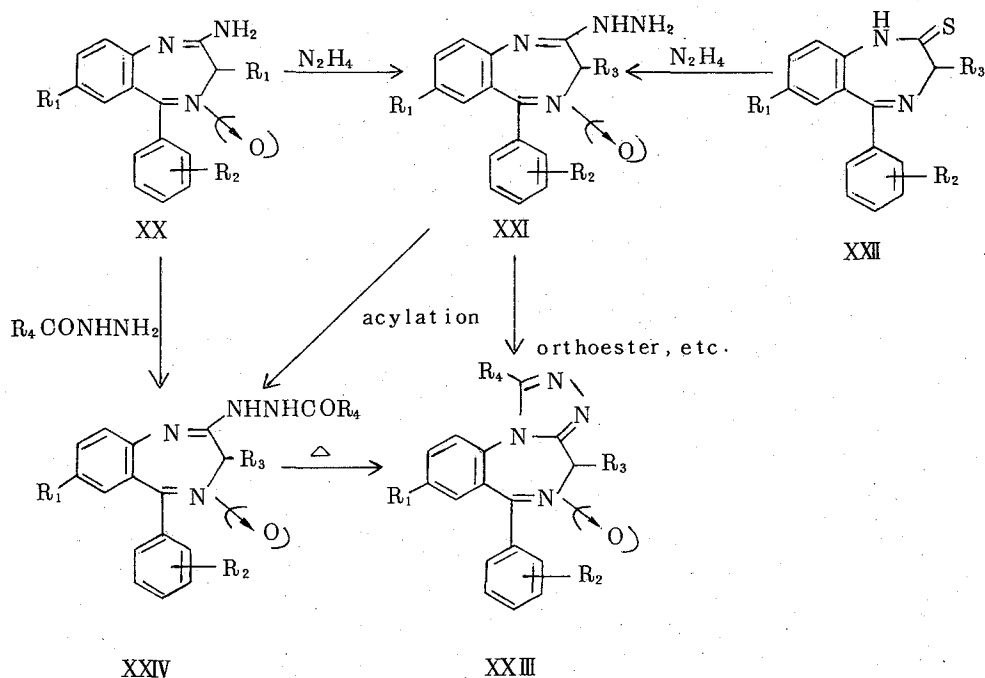
diazepam



nitrazepam

### 第3章 4H-s-Triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepine 誘導体の合成

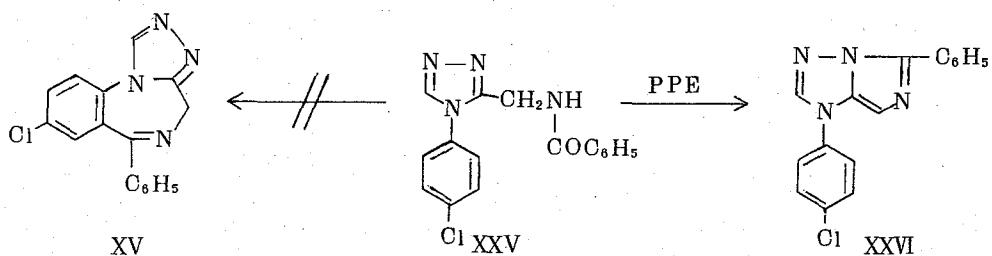
4H-s-Triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepine 誘導体の構造-活性相関を調べ、優れた化合物を選択するため種々の置換基を有する化合物の合成を検討した。



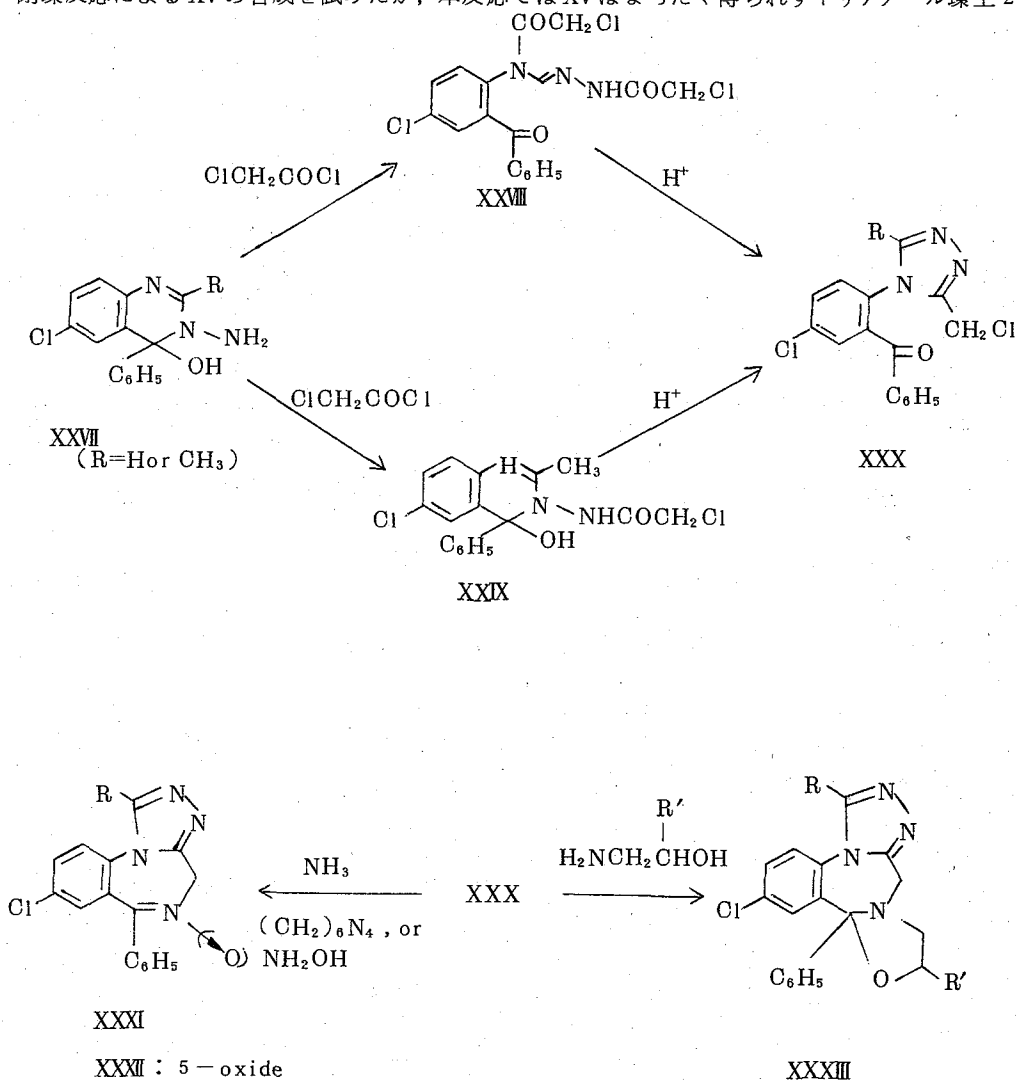
前章の方法を用いて2-hydrazino体(XXI)を2-amino体(XX)あるいは2-thioxo体(XXII)から合成し、これをオルトエステルなどで一きょに閉環すると4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] -benzodiazepine 誘導体(XXIII)が得られるが、XXIをアシル化して2-acylhydrazino体(XXIV)とし、これを加熱環化させても収率よくXXIIIを合成できた。また2-amino体(XX)はアシルヒドラジンによっても置換反応を受けXXIVを与えることがわかった。これらの経路により29種類の目的化合物(XXIII)を合成した。

### 第4章 s-Triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepine 誘導体の新合成法

第2章、第3章で述べた合成法は7員環にあとから5員環を縮合させたが、逆に5員環部分を先に合成し、ついで7員環部分を形成させる新しい経路でのs-triazolo [4,3-a] [1,4] -benzodiazepine 誘導体の合成を検討した。まず3-benzamidomethyl-4-(p-chloro-



phenyl)-4H-1,2,4-triazole (XXV) を合成し、その Bischler-Napieralski 型閉環反応による XV の合成を試みたが、本反応では XV はまったく得られずトリアゾール環上 2 位

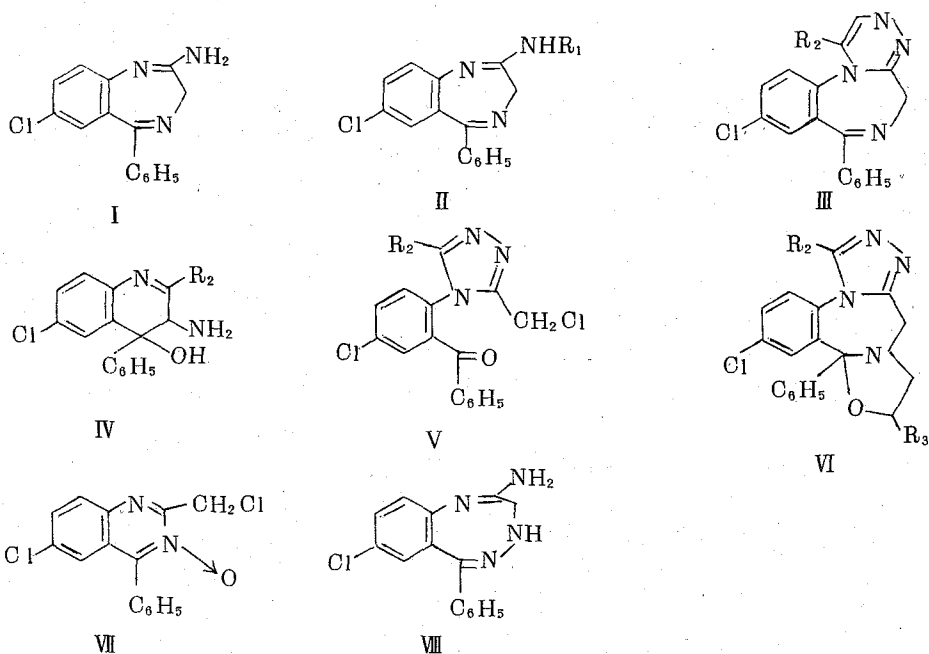


の窒素と閉環した imidazo [1,5-b] -s-triazole (XXVI) が生成するに止まった。しかし別途に 3-aminoquinazoline (XXVII) を経由する新合成法を見出し目的を達成した。すなわち XXVII をクロルアセチル化すると R=H のときは bis(chloroacetyl) 体 (XXVIII) が、R=CH<sub>3</sub> のときは chloroacetyl 体 (XXIX) がそれぞれ得られるが、これらをギ酸、酢酸あるいはモノクロロ酢酸などの酸で処理するとそれぞれ好収率で 2-(3-chloromethyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl) benzophenone (XXX) が生成したので、これをアンモニアまたは hexamethylenetetramine で閉環すると XXXI が、またヒドロキシルアミンで閉環すると 5N-oxide (XXXII) が得られた。さらに XXX に β-aminoalcohol を反応させると四環性化合物、oxazolo-[3,2-d]-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepine (XXXIII) が得られ、XXXIII もかなりの CNS 抑制作用を示した。



## 審査結果の要旨

本論文は新しい精神安定剤の開発を目的とした1,4-benzodiazepine誘導体の合成研究に係るものである。まず2-amino-3H-1,4-benzodiazepine (I)を収率よく合成する新しい方法を見出したのでIを原料として誘導体を合成した。Iの2位アミノ基は脱離しやすく、一級アミノ基は脱離しやすく、一級アミン、ヒドロキシルアミン、ヒドラジンなどとの反応で容易に相当する2-置換体(II)を与える。このうち2-hydrazino体( $R_1 = \text{NH}_2$ )はオルトエステルなどで閉環すると新しい三環性化合物4H-s-triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepine(III)を与えIIIは既知1,4-benzodiazepine類より強力な薬理作用をもつことがわかった。そこで構造-活性相関を調べるため種々の置換基を有する化合物を合成するとともに、これらの新合成法の検索を行った。その結果3-aminoquinazoline(IV)からchloromethyl-1,2,4-triazolylbenzophenone体(V)を経由する合成法を確立し、あわせて四環性化合物(VI)を合成した。なおDeriegらはすでにquinazoline誘導体(VII)にヒドラジンを反応させついで還元することにより2-hydrazino-1,4-benzodiazepine(II,  $R_1 = \text{NH}_2$ )を合成したと報告しているが、Deriegらの化合物は1,4-benzodiazepine誘導体ではなく8員環化合物(VIII)であることを追試の結果明らかにした。



以上、本論文は頭書題目の研究を行い新知見を加えたもので、学位論文として価値あるものと認める。